

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1937

THÈSE

N°

877

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

ALBERT AZUELOS

Né le 10 Décembre 1909 à SAINT-DENIS-DU-SIG (Algérie)

Contribution à l'Étude
des Phénomènes d'Intolérance
aux Substances à composition
chimique définie

PRÉSIDENT DE THÈSE :

Professeur BEZANÇON

PARIS

IMPRIM GRAPHOS

48, RUE DES BOULETS, 48

1937

778

CONSOLIDATED
PUBLICATIONS, INC.

1961

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1937

N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

ALBERT AZUELOS

Né le 10 Décembre 1909 à SAINT-DENIS-DU-SIG (Algérie)

Contribution à l'Étude
des Phénomènes d'Intolérance
aux Substances à composition
chimique définie

PRÉSIDENT DE THÈSE :

Professeur BEZANÇON

PARIS

IMPRIM GRAPHOS

48, RUE DES BOULETS, 48

1937

I. — Professeurs

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léo BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie médicale et générale	BAUDOÜIN.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL- LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
	CLERC.
Clinique médicale	Marcel LABBE.
	CARNOT.
	LOEPER.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GULLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNEO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GREGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	LEVY-SOLAL.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	MOQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	Maur. VILLARET.
Clinique de la Tuberculose	BEZANCON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique cardiologie	LAUBRY.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.

II. — Agrégés en exercice

MM.		MM.	
AMELINE	Pathologie chirurgicale.	CHEVALLIER ..	Bactériologie.
BARIETY	Pathologie médicale.	DE GAUDART ..	
BENARD Henri ..	Pathologie médicale.	D'ALLAINES ..	Pathologie chirurgicale.
BERNARD Et.	Pathologie médicale.	DE GENNES ..	Pathologie médicale.
BESANÇ (J.) ..	Hydrologie.	GAYET	Physiologie.
BOULIN	Pathologie médicale.	GIROUD	Histologie.
BULLIARD	Histologie.	HAGUENAU ..	Pathologie médicale.
CATHALA	Pathologie médicale.	HALPHEN	Oto-rhino-laryngologie.
COSTE	Pathologie médicale.	HAZARD	Pharmacologie.
FEY	Pathologie médicale.	HUGUENIN	Anatomie pathologique.
DOGNON	Physique.	JOANNON	Hygiène.
FUNCK- BRENTANO	Urologie.	LACOMME	Obstétrique.
GASTINEL	Pathologie chirurgicale.	LANTUEJOL ..	Obstétrique.
GALLIARD	Parasitologie.	LAROCHE Guy.	Pathologie médicale.
		LELONG	Pathologie médicale.



MM.	
LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
LEVY (Mlle J.)	Pharmacologie.
LEVY-VALENSI	Neurologie et Psychiatrie.
MENEGAUX ...	Pathologie chirurgicale.
MOLLARET ...	Pathologie médicale.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET.	Pathologie chirurgicale.
MOUQUIN	Pathologie médicale.
OBERLING ...	Anatomie pathologique.
PETIT-	
DUTAILLIS.	Pathologie chirurgicale.

MM.	
PIEDELIEVRE .	Médecine légale.
RENARD (L.) .	Obstétrique.
PORTES	Ophthalmologie.
RICHET	Physiologie.
SANNIE	Chimie biologique.
SENEQUE	Pathologie chirurgicale.
TROISIER	Pathologie expérimentale.
TURPIN	Pathologie médicale.
VIGNES	Obstétrique.
WILMOTH	Pathologie chirurgicale.

III. — Agrégés rappelés à l'exercice pour le service des examens

MM.	
AGGLAVE	Pathologie chirurgicale.
BUSQUET	Pharmacologie.
CHAILLEY-	
BERT ...	Physiologie.
GUENIOT	Obstétrique.

MM.	
LARDENNOIS .	Pathologie chirurgicale.
LEROUX	Anatomie pathologique.
NEVEU-	
LEMAIRE.	Parasitologie.
PHILIBERT ...	Bactériologie.
VAUDESCAL ..	Obstétrique.

IV. Agrégés chargés de cours de clinique annexe à titre permanent

MM.	
ALAJOUANINE	} Clinique médicale.
AUBERTIN ...	
BRULE	
CHABROL	
DONZELOT ...	
DUVOIR	
LIAN	
PASTEUR	
VALLERY-	
RADOT ..	
SEZARY	

MM.	
BASSET	} Clinique chirurgicale.
BROcq	
CADENAT	
GATELLIER .	
HEITZ-BBOYER	
MOURE	
QUENU	
SCHWARTZ ..	} Clinique obstétricale.
VELTER	
ECALLE	
LE LORIER ..	
METZER	

V. — Chargés de cours

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
PHILIBERT, agrégé	Microbiologie.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLE	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546321_0036

A MA MERE

Témoignage de la plus filiale affection.

A MON PERE

Bien faible hommage de ma profonde gratitude.

A MES SŒURS

A MES FRERES

A TOUS MES PARENTS ET AMIS

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur F. BEZANÇON
Professeur de clinique médicale de la tuberculose
Commandeur de la Légion d'Honneur

*Nous le remercions sincèrement du
grand honneur qu'il nous fait en acceptant
la présidence de notre thèse.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR TZANCK
Médecin de l'Hôpital Saint-Louis

Qui nous a beaucoup aidé dans notre travail.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX DE PARIS
A MES MAITRES D'EXTERNAT

Monsieur le Professeur agrégé HEITZ-BOYER;

Monsieur le Professeur BRINDEAU;

Monsieur le Docteur Félix RAMOND;

Monsieur le Docteur TZANCK ;

Monsieur le Docteur WEISSEMBACH;

Monsieur le Docteur PALAZZOLI.

A MONSIEUR LE DOCTEUR JAUSION

*Professeur agrégé du Val-de-Grâce
Médecin de l'Hôpital Franco-Musulman de Bobigny*

A MONSIEUR LE DOCTEUR PAUL BERNFRE
Médecin chef de l'Hôpital de Saint-Denis-du-Sig

Pour l'intérêt qu'il nous a toujours porté.

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES PHENOMENES D'INTOLERANCE AUX SUBSTANCES A COMPOSITION CHIMIQUE DEFINIE

AVANT-PROPOS

Lorsque Richet et Portier découvrirent, il y a trente-cinq ans, l'anaphylaxie expérimentale, on ne pouvait guère se douter de la portée immense de ce fait. Celui-ci apparut en effet comme une sorte d'artifice expérimental, ne pouvant guère se produire dans la nature. Ce n'est qu'une dizaine d'années plus tard, sous l'impulsion de Widal et de son école que l'on s'est aperçu de l'existence de faits cliniques analogues à l'anaphylaxie.

Depuis cette époque, le domaine de l'anaphylaxie clinique ne cesse de s'étendre. Une terminologie vague et hésitante contribue singulièrement à embrouiller aujourd'hui encore ce chapitre de la pathologie.

Quelle que soit cette terminologie, il existe incontestablement en clinique des faits d'hypersensibilité ou, suivant le terme employé par Tzanck, d'intolérance, qui doivent être nettement distingués de l'intoxication proprement dite. Une substance toxique détermine, en effet, des troubles pathologiques chez tous les individus de la même espèce, alors que l'intolérance constitue un caractère individuel.

Ce terme d'intolérance est évidemment vague ; en réalité, il englobe tous les faits particuliers d'anaphylaxie, intolérance expérimentale aux albuminoïdes, d'allergie, intolérance aux protéines d'origine infectieuse (allergie vaccinale syphilitique, tuberculeuse, etc.) ; d'idiosyncrasie (intolérance innée) ; de sensibili-

sation (intolérance individuelle acquise) ; dans un grand nombre de ses travaux, Tzanck, a montré que le processus d'intolérance intervient dans la plupart des phénomènes pathologiques : intolérance cutanée, rénale, hépatique, sanguine, articulaire, mentale, etc...

Suivant la conception classique de l'anaphylaxie, l'agent pathogène (antigène, allergène, réactogène, etc.) était une molécule complexe de substance protéique : l'anaphylaxie ne pouvait être préparée ou déclanchée par un corps à composition chimique connue .

Le but de notre travail est d'étudier toute une série de faits cliniques et expérimentaux montrant qu'il est parfaitement possible de sensibiliser l'homme et les animaux de laboratoire à un grand nombre de corps de structure chimique relativement simple et dont la plupart sont des substances synthétiques.

L'emploi en thérapeutique, en particulier en chimiothérapie anti-infectieuse de tels corps, a singulièrement étendu le domaine des faits de sensibilisation, de sorte qu'actuellement on peut en envisager une étude d'ensemble et tirer des conclusions d'ordre pratique.

*
**

Nous avons adopté pour notre travail le plan suivant :

- 1° Phénomènes d'intolérance et phénomènes toxiques.
- 2° Conditions étiologiques.
- 3° Composés métalloïdiques.
- 4° Composés métalliques.
- 5° Alcaloïdes.
- 6° Dérivés azoïques.
- 7° Substances organiques diverses.
- 8° Aspects cliniques du syndrome réactionnel.
- 9° Intérêt théorique et pratique.
- 10° Hypothèses pathogéniques.

I. — PHENOMENES D'INTOLERANCE ET PHENOMENES TOXIQUES

Les médecins de toutes les époques avaient noté que certains sujets présentaient des troubles morbides sous l'influence d'agents qui étaient dépourvus de nocivité pour la majorité des hommes. Le terme d'idiosyncrasie, créé par Ptolémée, servait à désigner ce phénomène. Ces faits n'avaient pas échappé à Galien, Dioscoride et Sextus Empiricus, etc. Pour les auteurs de l'Antiquité, il s'agissait dans le cas de l'idiosyncrasie d'une disposition innée et non d'une sensibilisation.

En effet, la notion essentielle et réellement nouvelle dans l'anaphylaxie, c'est non pas la sensibilité, mais la sensibilisation : c'est le fait qu'un individu du fait d'un premier contact devient sensible à une substance qui lui était jusqu'alors indifférente.

Nous verrons qu'au point de vue clinique le caractère inné ou acquis de la sensibilité est extrêmement difficile à éclaircir, mais ce qu'il importe de savoir, c'est d'une part le caractère *individuel* de la sensibilité et, d'autre part, l'aspect *aspécifique* du syndrome morbide.

Nous allons insister ici sur les deux caractères fondamentaux : manifestation individuelle et manifestation aspécifique.

Pour qu'on puisse parler d'hypersensibilité, celle-ci doit exister pour des agents chimiques ou physiques qui sont inoffensifs à l'immense majorité des sujets, tout au moins à la dose envisagée. On sait, bien entendu, qu'il existe des variations très importantes selon les individus quant à la dose toxique de la plupart des substances. Pour qu'on parle d'hypersensibilité, il ne s'agit pas de nuances, mais d'une intolérance nette vis-à-vis de doses infimes, dépourvues de toute action nocive dans la grande majorité des cas. Les faits les plus nets sont d'ailleurs ceux où le sujet est sensible à des agents totalement inoffensifs. Tzanck a beaucoup insisté sur le caractère individuel des états d'intolérance et il constitue d'après cet auteur le phénomène fondamental.

Il nous faut néanmoins introduire le caractère aspécifique des manifestations pour mieux individualiser les faits qui nous occupent. Il y a, en effet, des sensibilités à des agents toxiques qui sont purement quantitatives. Tel agent toxique détermine des accidents à une dose cent fois inférieure chez certains sujets que chez d'autres, mais ces accidents revêtent la même forme dans les deux cas. Les manifestations toxiques dépendent de la nature de l'agent et non pas de l'individu.

Voilà comment Tzanck distingue l'intoxication de l'intolérance : « L'intoxication dépend de la cause ; elle est subie par l'organisme. L'intolérance représente une manifestation éminemment active des cellules ou des tissus. C'est une propriété biologique qui permet à l'organisme de répondre de façon identique à des sommations diverses et de façon différente à une même sommation ».

Ce qu'il importe donc de retenir, c'est le caractère *qualitativement* différent des réactions chez les sujets sensibles (Doerr).

II. — CONDITIONS ETIOLOGIQUES

Nous allons examiner maintenant brièvement, d'une part le problème de la sensibilité congénitale et acquise et, d'autre part, les conditions cliniques dans lesquelles on voit survenir des états de sensibilisation aux substances chimiquement définies.

Selon la plupart des auteurs, on ne doit désigner sous le nom d'idiosyncrasie que les états d'hypersensibilité congénitale (voir Behring). On ne saurait donc, d'après cette définition, confondre idiosyncrasie et sensibilisation. En effet, lorsqu'on dit sensibilisation, cela implique nécessairement que le sujet a pu être une première fois en contact avec l'agent pathogène, sans présenter aucune manifestation. Expérimentalement, la distinction est du plus haut intérêt car on ne peut parler de phénomènes de sensibilisation que lorsque l'effet primaire était nul (Arthus).

Il en est autrement en clinique. Il est, en effet, très difficile et, dans la plupart des cas même impossible, de retrouver un premier contact sensibilisant. Celui-ci peut remonter parfois à de longues années, et, par le fait même de son innocuité, avoir passé inaperçu. D'autre part, comme le font remarquer Storn van Leeuwen, Kaemmerer, Doerr, etc., la sensibilisation ne s'est pas faite nécessairement par la même voie que le déclanche-

ment des manifestations d'intolérance. Un sujet sensible à une substance ingérée peut avoir été sensibilisé par la voie respiratoire.

Et, pourtant, ce caractère inné ou acquis d'un état de sensibilisation est important à connaître au point de vue de la thérapeutique à lui opposer.



Les phénomènes d'intolérance aux agents chimiques de structure relativement simple se voient en clinique dans deux circonstances principales : accidents thérapeutiques et maladies professionnelles.

Le chapitre des accidents thérapeutiques augmente journellement du fait de l'introduction incessante d'agents médicamenteux nouveaux. Seuls, les médicaments chimiques synthétiques nous intéressent dans ce travail et ce sont d'ailleurs ceux-ci qui fournissent le contingent le plus important des accidents et incidents.

Des faits cliniques innombrables et des vérifications expérimentales très nombreuses montrent qu'un certain nombre de ces corps peuvent sensibiliser et jouer le rôle de véritables réactogènes.

En même temps que les progrès mêmes de la thérapeutique multiplient les accidents médicamenteux, l'extension de l'industrie chimique rend de plus en plus fréquentes les maladies professionnelles dues à la manipulation d'agents chimiques. Nous ne retenons ici, bien entendu, que les cas où l'action toxique propre de la substance n'est pas en cause et nous verrons qu'un certain nombre de ces maladies sont en fait des états de sensibilisation.

III. — COMPOSES METALLOIDIQUES

Dans les chapitres suivants, nous allons envisager successivement les diverses catégories de substances de composition chimique connue qui ont pu, expérimentalement ou en clinique, donner lieu à des phénomènes de sensibilisation.

Nous commençons par les composés comportant des atomes de métalloïdes, composés simples appartenant à la chimie minérale ou dérivés complexes organiques.

On a signalé des hypersensibilités à *l'iode*. Il s'agit d'hypersécrétion des muqueuses (expectoration, écoulement nasal, etc.) de prurit, d'œdème de la glotte, de diverses éruptions bulleuses ou végétantes de la peau, etc. Il y a lieu de noter le pouvoir singulier de l'iode d'activer certains processus inflammatoires chroniques, en particulier les foyers tuberculeux. Nous pensons, avec Kaemmerer, que l'hypersensibilité à l'iode n'entre guère dans la catégorie des états de sensibilisation. Elle se manifeste, en effet, sous la forme des accidents toxiques que les fortes doses d'iode peuvent déterminer chez n'importe quel sujet. Il n'y a pas là l'aspécificité des manifestations cliniques que nous avons posée comme l'une des conditions de la sensibilisation.

Tout récemment, Bergmann a signalé des accidents d'intolérance à des *vapeurs sulfureuses*. Il s'agissait d'eczéma et d'asthme survenant chaque fois que l'individu était exposé à l'inhalation de telles vapeurs. Etant

donné que l'inhalation était inhérente à la profession du malade (celui-ci était en effet ouvrier dans l'industrie chimique) les crises d'asthme étaient extrêmement fréquentes. Dans un autre cas, le premier phénomène était l'eczéma. Lorsque celui-ci cessait, on voyait survenir les crises d'asthme. Dans tous les cas, dès que le sujet était soustrait à l'influence des vapeurs d'anhydride sulfureux, les crises ne se produisaient plus. L'action des vapeurs sulfureuses paraît dans ces cas spécifique. L'inhalation d'autres vapeurs acides, celle d'acide chlorhydrique ou d'acide nitrique n'ont aucune influence sur la production des crises d'asthme.

Il nous semble que dans ces cas on peut parler réellement d'un état de sensibilisation. Les troubles pathologiques ne se sont pas manifestés dès le premier contact, mais seulement au bout d'un certain nombre d'inhalations. On retrouve l'aspécificité des manifestations cliniques, sans rapport avec les symptômes de l'intoxication.

A peine est-il besoin de parler des accidents d'intolérance provoqués par les composés organiques de *l'arsenic*. Chacun sait que les arsenobenzènes, ainsi que tous les dérivés organiques de l'arsenic, utilisés en chimiothérapie, sont capables de provoquer des accidents dus à la sensibilisation. Il s'agit en effet d'une sensibilité acquise grâce au premier contact. La symptomatologie est aspécifique : la crise nitritoïde, les éruptions cutanées ressemblent aux phénomènes provoqués dans l'anaphylaxie. D'ailleurs, Swift et plus tard Frei, puis Sulzberger, ont pu réaliser expérimentalement la sensibilisation des animaux à l'arsenobenzol. Bien entendu, ces dérivés arsénicaux peuvent à peine être considérés comme des produits simples et le rôle du noyau organique est incontestable dans leur genèse.

IV. — COMPOSES METALLIQUES

Parmi les métaux, des accidents d'intolérance ont jusqu'ici été attribués au mercure, au nickel, au chrome et à l'or.

Quand au *mercure*, on ne peut envisager bien entendu, que les phénomènes qui ne peuvent se rattacher à une susceptibilité toxique, « isotoxique » (Kaemmerer) de l'individu. Kyrle a étudié certains faits d'hypersensibilité qui sont apparus en même temps que des accidents toxiques. Il s'agit de sujets qui font, en même temps qu'une stomatite ou une albuminurie, une éruption érythémateuse et des œdèmes fugaces. Ces derniers phénomènes seuls seraient dus à la sensibilisation, encore que l'albuminurie ait été considérée par bon nombre d'auteurs comme une albuminurie d'intolérance. Kyrle semble l'avoir prouvé en transmettant l'hypersensibilité spécifique au mercure, en injectant au cobaye le serum des individus hypersensibles.

Plus convaincants sont les faits qui concernent la sensibilisation au *nickel*. Les premiers cas cliniques ont été publiés par Schittenhelm et Stockinger, en 1925. Les accidents surviennent chez des ouvriers qui manipulent du nickel depuis huit à vingt jours. On voit alors survenir un prurit, puis un eczéma caractérisé siégeant sur les surfaces cutanées découvertes : doigt, bras, visage,

cou, etc. L'eczéma est souvent accompagné d'œdème palpébral et de conjonctivite. Rarement il y a peu de fièvre ; très souvent, par contre, on constate une légère éosinophilie : 5 à 7 pour cent.

La sensibilité paraît spécifique au nickel. Chez les sujets guéris, chaque nouveau contact avec le nickel provoque des accidents, alors que d'autres métaux ou des protéines n'ont aucune influence. Des cuti-réactions au sulfate de nickel se sont montrées positives, alors que les sujets normaux ne présentent aucune réaction à ce sel.

La possibilité d'une sensibilisation au nickel a été démontrée expérimentalement sur le cobaye par Walthard en 1926, bien que ses résultats soient contestés par Coca et Wilford. Dans l'ensemble, il semble bien que le nickel puisse déterminer une véritable sensibilisation de la peau, dans le même sens que les réactogènes protéiques donnent des manifestations d'intolérance d'un autre ordre.

Jusqu'à ces dernières années, le nickel semblait être le seul métal capable de jouer le rôle d'un antigène. Or, en 1934, Bergmann a montré que le *chrome* peut donner naissance à des états semblables. Or, n'oublions pas que le chrome et le nickel sont très voisins au point de vue chimique. L'observation de Bergmann concerne un malade, ouvrier travaillant dans la galvanoplastie. Un mois environ après avoir commencé à travailler dans l'atelier de chromage, il présente des crises d'asthme. Ces crises le prennent toujours à son travail et ne se reproduisent plus dès qu'il ne touche pas de chrome ; trois mois après le début des accidents survient une éruption érythémateuse siégeant aux deux mains.

On a procédé à un certain nombre d'essais pour bien établir le rôle du chrome. On a pu provoquer à l'hô-

pital même des crises d'asthme lorsqu'on ajoute de l'acide sulfurique à du chrome métallique ; on a pu également provoquer l'eczéma des mains en les plongeant dans des solutions même très diluées d'acide chromique.

Voilà donc deux métaux pour lesquels la possibilité d'une sensibilisation est bien établie. Le nickel et le chrome peuvent jouer un rôle d'antigène exactement comme les matières protéïques.

Nous ne ferons que signaler un troisième métal, *l'or*, responsable de bon nombre d'accidents depuis la vogue de chrysothérapie ; on ne peut lui imputer tous les accidents d'intolérance attendu qu'il est presque toujours utilisé à l'état protéïnique.

V. — ALCALOÏDES

Avec les alcaloïdes, nous entrons dans les substances organiques, couramment utilisées en thérapeutique. Il va sans dire néanmoins qu'elles peuvent donner lieu à des accidents professionnels, ainsi qu'on le verra dans un instant.

Parmi les alcaloïdes, la *quinine* semble occuper la première place au point de vue des accidents de sensibilisation. A part celle-ci les autres alcaloïdes ont été signalés à titre tout à fait exceptionnel. L'usage thérapeutique de la quinine peut donner lieu chez certains divers, à des adénopathies et même à des crises d'asthme. Chez les ouvriers travaillant à la fabrication de la quinine, on a noté surtout le prurit quininique. Celui-ci s'accompagne d'eczéma, atteignant les surfaces cutanées découvertes, surtout la face et le dos de la main. On a également noté de la bronchite chronique et de l'asthme.

Assez souvent, les accidents d'intolérance se confondent avec les symptômes de « sensibilisation isotoxique ». Dans une observation de Salomon, il s'agit d'une malade qui a pris pendant trois mois un total de 18 grammes de chlorhydrate de quinine. Au bout de neuf mois, elle a recommencé à en prendre et à ce moment-là des accidents apparurent, se caractérisant par des malaises, des nausées, des bourdonnements d'oreilles, en même temps que commencèrent à se manifester des taches purpuriques, de l'œdème fugace et de la dyspnée asthmatiforme. Il y a donc là un mélange de symptômes isotoxiques et de manifestations certainement dues à l'intolérance.

VI. — DERIVES AZOÏQUES

Les composés azoïques, très utilisés dans l'industrie chimique surtout dans celle des matières colorantes, sont entrés tout récemment dans le domaine thérapeutique. Certains de ces composés se sont révélés comme des agents chimiothérapiques puissants dans les maladies infectieuses.

Il n'est donc pas sans intérêt d'insister sur ces produits, aussi bien au point de vue des maladies professionnelles qu'au point de vue des accidents thérapeutiques. Ajoutons en plus que ce sont les corps qui ont été peut-être le mieux étudiés expérimentalement.

On sait depuis longtemps que la *para-phénylène diamine*, très employée comme matière colorante, donne lieu à des accidents de sensibilisation chez les ouvriers qui la manipulent (Bergmann). Comme ce corps sert à la teinture des fourrures et des cheveux, on a aussi décrit ces accidents chez les individus qui portent ces fourrures ou se font teindre les cheveux. Cliniquement, il s'agit soit d'accidents cutanés du type de l'eczéma, soit de crises de dyspnée asthmatiforme (Curschmann). Un grand nombre d'auteurs ont essayé de reproduire expérimentalement chez le cobaye la sensibilité à la *para-phénylène diamine*, mais sans succès. Cependant, Mayer a pu sensibiliser passivement le cobaye, par l'injection du sérum humain provenant de sujets sensibles.

Plus récemment, Landsteiner et Jacobs ont fait des

expériences très étendues avec un grand nombre de dérivés azoïques. Ils ont pu démontrer la possibilité d'une sensibilisation pour les corps suivants :

1, 2, 4 dinitrochlorobenzène ; paranitrosodiméthylaniline ; trinitrobenzène ; dichlorodinitrobenzène, etc.

Ces corps injectés dans le derme du cobaye à des doses extrêmement faibles, sensibilisent la peau à l'injection de quantités encore plus faibles des mêmes substances. La peau présente des réactions modulaires et nécrotiques.

Un autre alcaloïde qui a été assez souvent incriminé au point de vue de son rôle sensibilisant est la *codéïne*. Une observation de Kyrle montre un malade qui, à la suite de l'ingestion de un centigramme de codéïne, a fait dans les heures suivantes un érythème scarlatiniforme généralisé, disparaissant en moins de vingt-quatre heures. Cet accident s'est répété d'une façon à peu près identique à plusieurs reprises. On a tenté la transmission de l'hypersensibilité, en injectant le sérum des sujets sensibles à des cobayes. Les animaux ainsi traités réagissaient à des doses très faibles de l'alcaloïde.

Une observation plus récente de Steiner-Wourlisch montre une sensibilité à la codéïne, mais ici l'agent préparant semble être le novarsénobenzol. Il s'agit d'une femme qui avait présenté des accidents cutanés à la suite des injections de novarsénobenzol. Or, deux ans plus tard, cette femme présente à la suite de l'ingestion de deux centigrammes de codéïne un érythème semblable, mais plus fugace. Expérimentalement, en appliquant une solution de codéïne, on a pu reproduire l'éruption cutanée. On a constaté qu'une solution à un pour dix millions était encore active.

Ce qu'il y a d'intéressant dans cette observation, c'est l'absence de spécificité. En effet, cette sensibilisa-

sation, acquise par le novarsénobenzol, permet des réactions à la codéine et, ainsi qu'on a pu le démontrer, même à d'autres alcaloïdes de l'opium.

Ceci nous amène à parler de la *morphine* qui a pu donner lieu, chez les ouvriers étant en contact répété avec cet alcaloïde, à des crises d'asthme. Ces crises se produisent par inhalation de doses infinitésimales de la substance (Storm van Leeuwen).

Des essais encore plus intéressants ont été faits avec des dérivés azoïques utilisés en thérapeutiques. Nitti et Boyet ont étudié la sulfamidochisoldine (rubiazol) et le para-aminophénylsulfamide (1.162 F.), deux corps récemment introduits en thérapeutique, mais déjà très répandus à cause de leur effet antistreptococcique remarquable.

Le rubiazol s'est déjà montré en clinique capable de provoquer des phénomènes d'intolérance. En effet, l'année dernière Sézary et Friedmann ont publié le cas d'un malade traité depuis trois semaines par le rubiazol qui a présenté par la suite des crises nitritoides tout à fait semblables à celles provoquées par le novarsénobenzol. Un peu plus tard, Sézary et Horowitz ont publié un cas d'accidents cutanés chez un ouvrier employé à la fabrication du rubiazol.

Les résultats expérimentaux ont confirmé les faits cliniques. Nitti et Boyet ont en effet constaté qu'au bout d'un certain nombre d'injections, l'animal présente des lésions cutanées infiltrantes et nécrotiques. Par contre, la substance antistreptococcique appelée 1.162 F., ne provoque pas de sensibilisation, bien qu'aussi active et même plus, au point de vue thérapeutique. Les auteurs en concluent que la sensibilisation dans ce cas semble être liée à la présence de fonctions aminées sur deuxième noyau benzénique.

VII. — SUBSTANCES ORGANIQUES DIVERSES

Un très grand nombre de substances organiques, utilisées comme médicaments ou employées dans l'industrie, ont pu être signalées comme pouvant être la source de phénomènes de sensibilisation. Nous ne pouvons que les passer rapidement en revue ici.

Expérimentalement, Horsfall a pu sensibiliser les cobayes à l'*aldéhyde formique* par un traitement préalable aux vaccins formolés. On sait que ces vaccins sont d'un usage très répandu aujourd'hui. Or il semble bien qu'une injection préalable d'un tel vaccin sensibilise la peau à l'*aldéhyde formique*.

Storn van Leeuwen a signalé la fréquence de la sensibilité à des dérivés de l'acide salicylique et en particulier à l'*aspirine*. Celle-ci provoque chez certains sujets de l'urticaire, des œdèmes fugaces et de l'érythème scarlatiniforme. Chez les asthmatiques, elle provoquerait l'éclosion d'une crise. La cuti-réaction aux salicylates et à l'*aspirine* est positive chez ces sujets.

L'*antipyrine* et le *pyramidon* semblent provoquer des accidents encore plus fréquemment. Il s'agit toujours de prurit, d'urticaire, d'œdèmes, voire même de saignements des muqueuses et de crises d'asthme (Kaemmerer). La *phénacétine* peut provoquer des accidents semblables.

L'atophan présenterait très souvent des phénomènes de sensibilisation. Il déterminerait souvent de l'œdème angioneurotique de Quincke (Stiefler).

Le *chloral* a été rendu responsable d'accidents de même ordre, avec éruptions cutanées, purpura et crises d'asthme.

Ces derniers temps, on a attiré l'attention sur certains accidents survenant au cours d'un traitement prolongé par les barbituriques. L'étude de ces accidents est d'autant plus intéressante que l'on connaît très bien le syndrome toxique déterminé par ces substances. Or, les accidents en question sont très différents des phénomènes d'intoxication. Il s'agit d'érythèmes généralisés scarlatiniformes (Chavany), d'arthralgies et myalgies (Castin et Gardien) pouvant parfois réaliser de véritables rhumatismes (Pagniez; Maillard). Kaemmerer signale en outre de l'eczéma, de l'urticaire, de l'œdème de Quincke, etc. Ces accidents s'observent avant tout avec le gardénal, mais on les a vu aussi bien à la suite de l'administration prolongée de véronal, de sulfonal, d'allonal, etc.

Il y a encore bien plus d'autres corps sur lesquels nous ne pouvons insister ici et pour lesquels nous renvoyons au travail très complet de Touton, datant de 1925. Signalons seulement que l'inhalation professionnelle de certaines vapeurs organiques détermine de l'asthme. Bergmann a observé des cas dus au dinitrotoluol et au trinitrotoluol (utilisés dans l'industrie des explosifs), au sulfophospho-oxychlorure, etc.

VIII. — ASPECTS CLINIQUES DU SYNDROME REACTIONNEL

Après avoir passé en revue les principales substances qui sont capables de produire des phénomènes de sensibilisation expérimentaux ou cliniques, nous allons chercher à dégager un aspect clinique commun à ces phénomènes.

Nous avons en effet insisté au début de ce travail sur le fait que les phénomènes de sensibilisation que nous avons en vue ici ne reproduisent pas les symptômes de l'intoxication par la substance donnée. Elles ne dépendent que dans une faible mesure de la substance elle-même, elles dépendent bien davantage du sujet. Un même sujet peut répondre par les mêmes manifestations à différentes substances.

Cet aspect clinique que nous avons appelé *aspécifique* rassemble un certain nombre de manifestations qui ne se retrouvent pas ensemble, mais qu'on appellera avec Tzanck : « Syndrome réactionnel ». Nous allons en étudier les éléments très rapidement.

Au point de vue *général*, les manifestations se résument à peu de choses : malaises vagues, fatigue, nausées. Cependant, dans le cas de la crise nitritoïde, il se produit un véritable état de choc avec lipothymie, hypotension artérielle, refroidissement et parfois même perte de connaissance. Ce tableau est exactement celui du choc anaphylactique expérimental.

C'est la *peau* qui semble être la plus riche en manifestation de sensibilisation. Ces manifestations peuvent parfois consister en une simple rougeur des téguments, dénotant une vasodilatation superficielle. Très souvent s'ajoute du prurit. A un degré de plus, il y a l'urticaire qui compte parmi les phénomènes les plus communs de la sensibilisation.

Il y a aussi toute la gamme des érythèmes : soit morbilliforme plus ou moins généralisée, soit scarlatiniforme, alors presque toujours très étendu.

Lorsque la vasodilatation devient extrême, on assiste soit à des œdèmes, soit à des éléments cutanés hémorragiques purpuriques. Les œdèmes atteignent souvent la face : paupières, lèvres ; ils sont généralement fugaces et mobiles ; parfois, ils réalisent un tableau complet d'œdème de Quincke ; souvent même ils atteignent une extension considérable et deviennent impressionnants. Notons la possibilité d'un œdème de la glotte. Dans certains cas, on peut voir des éruptions vésiculeuses ou alors des altérations plus ou moins profondes atteignant le derme et réalisant l'eczéma.

Au niveau des *muqueuses*, on observe des phénomènes analogues à ceux de la peau : rougeur plus ou moins diffuse, œdème ou hémorragie. Les muqueuses saignant plus facilement que la peau, il s'agit de véritables hémorragies s'extériorisant sous forme d'épistaxis, de mélaena, d'hématurie, etc.

Au niveau de l'appareil respiratoire, il y a enfin l'*asthme* qui est la manifestation allergique par excellence. A un degré moindre, on peut voir une toux, une dyspnée passagères.

Le *tube digestif* peut réagir par des vomissements, de la diarrhée.

Les *articulations* sont le siège d'une tuméfaction et

d'une douleur plus ou moins intenses depuis l'arthralgie passant facilement inaperçue, jusqu'à un tableau complet de rhumatisme.

Il faut insister encore sur le point que cet ensemble n'est jamais réuni chez un même sujet.

Ces manifestations en apparence disparates ont entre elles un lien qui permet de parler d'un « syndrome réactionnel ». Il y a tout d'abord le fait que tous ces symptômes peuvent être réalisés par l'anaphylaxie expérimentale. Ils se retrouvent aussi dans l'anaphylaxie humaine, telle qu'on l'observe par exemple dans la maladie sérique.

Tous ces phénomènes se réduisent ensuite à une perturbation du système neuro-végétatif. On observe la vasodilatation à des degrés divers et une contraction des autres muscles lisses. Comme l'a montré Dale, une injection d'histamine intraveineuse réalise ce syndrome en général. L'injection intradermique de cette substance provoque des faits analogues à la sensibilisation cutanée et l'application sur les muqueuses, les perturbations observées à ce niveau. Il n'y a pas jusqu'à l'asthme qui ne puisse être provoqué par ce corps.

Ces phénomènes de sensibilisation possèdent donc une unité clinique, indépendante de la nature de l'agent causal ; il y a lieu toutefois de noter que le rôle du réactogène n'est pas tout à fait quelconque dans la production du syndrome réactionnel : il existe une certaine électivité de groupe (Tzanck) ; c'est ainsi que les substances albuminoïdes donnent surtout de l'urticaire et des pseudo-rhumatismes, les arséno-benzènes et l'or, l'ictère, l'érythrodermie et quelquefois l'agranulocytose alors que les dérivés azoïques et les métaux donnent surtout des vésicules, des bulles et des végétations.

INTERET

Nous venons d'ensivager une étude d'ensemble sur les manifestations d'intolérance provoquées par des substances à composition chimique simple.

Une telle étude présente des intérêts divers :

1°) *Intérêt théorique.* — Au point de vue du mécanisme général des phénomènes de sensibilisation, la connaissance exacte de la structure chimique du réactogène constitue en effet un pas de plus vers la solution du problème de l'intolérance.

2°) *Intérêt clinique.* — La chimiothérapie nous a permis de connaître de plus en plus les modalités multiples suivant lesquelles se présente le syndrome réactionnel.

Intolérances précoces : choc, fièvre, vomissements.

Intolérances médiales : éléments cutanés et rash, purpura, ictère, arthralgies.

Intolérances tardives : ictères catarrhaux, erythrodermie, etc...

3° *Intérêt médico-légal* que nous nous devons de connaître, la législation actuelle permettant d'indemniser certaines dermatoses professionnelles .Du point de vue

de ces dermatoses les unes sont des dermatoses collectives, c'est-à-dire ayant les mêmes caractères chez les ouvriers qui manipulent le même produit et surviennent après un certain laps de temps : elles relèvent de l'intoxication ; les autres sont des dermatoses individuelles, véritables manifestations d'intolérance qui expliquent la nécessité de la sélection du personnel par des cuti et des épidermo-réactions aux produits devant être manipulés.

Dans le même ordre d'idées, rappelons un travail récent relatif aux accidents individuels survenant après applications de paraphénylène diamine sur le cuir chevelu : « la responsabilité de l'applicateur est seule en cause dans la mesure où les précautions indispensables ont été négligées » (épreuve de la touche. Delhayé).

Et, enfin, une règle de conduite pour nous-mêmes, médecins : s'il est reconnu que le praticien n'est pas responsable d'une érythodermie ou d'une agranulocytose au novar par exemple, il faut néanmoins pour que sa responsabilité soit dégagée, qu'il se soit entouré de toutes garanties nécessaires. Il doit procéder à un interrogatoire minutieux avant et après chaque piqûre, à un examen clinique complet et surtout il ne doit pas confier à un profane la charge d'un pareil traitement.

IX. — HYPOTHESES PATHOGENIQUES

Disons dès le début de ce court chapitre qu'il n'existe actuellement aucune explication valable des phénomènes que nous avons étudiés dans notre travail. Il y a tout au plus des hypothèses plus ou moins séduisantes.

Une première hypothèse que nous allons écarter immédiatement est la sensibilité accrue du sujet à la substance toxique, en tant que poison. Nous ne nous sommes en effet occupés dans ce travail que de la sensibilisation aspécifique et nous avons vu que les troubles provoqués n'ont aucun rapport avec l'action toxique. On peut ainsi écarter aussi l'hypothèse d'une accumulation du poison, ne réalisant les troubles qu'au bout de plusieurs contacts.

En admettant donc qu'il s'agisse de faits analogues à l'anaphylaxie, il s'agit de savoir comment des substances de structure chimique relativement simples peuvent donner naissance à une sensibilisation jusqu'ici réservée aux protéines complexes.

Storn van Leeuwen pense que les sujets « allergiques » ont une disposition générale à être sensibilisés par n'importe quel agent chimique et même physique. Cet auteur, ainsi d'ailleurs que Kaemmerer, distingue en effet une véritable diathèse allergique. Celle-ci constituerait une prédisposition générale à être sensibilisé. Cette théorie, sans preuves, n'expliquerait d'ailleurs rien.

L'idée qui nous paraît la plus séduisante est celle de Landsteiner et Jacobs. Ces auteurs, à la lumière des expériences déjà mentionnées de Horsfall, pensent que les substances simples contractent des combinaisons avec les protéïnes. Le réactogène serait alors cette combinaison dont le corps simple fait désormais partie. On explique ainsi que les substances sensibilisantes sont surtout des produits facilement fixés par les albumines : substances colorantes, agents chimiothérapiques, etc.

C'est cette hypothèse qui nous paraît actuellement le plus près de la vérité, mais elle ne fait actuellement que repousser le problème plus loin.

CONCLUSIONS

C'est indiscutablement grâce à la connaissance de l'anaphylaxie de Richet et Portier que les problèmes de sensibilisation sont entrés dans un plan d'intérêt pratique.

Dans la conception classique l'anaphylaxie expérimentale ne peut être réalisée que par des substances protéïques. Avec la notion d'intolérance apportée par Tzanck le champ de la sensibilisation est élargi ; non seulement il existe une sensibilisation expérimentale aux albumines (anaphylaxie) une sensibilisation aux protéïnes d'origine infectieuse (allergie), mais encore une modalité réactionnelle des êtres vivants aux corps inertes aussi bien qu'aux substances organiques.

Tous les corps peuvent être des réactogènes, même les agents physiques, lumière, chaleur, etc., cependant ces derniers sont l'exception. Nous nous sommes limités dans cette étude au cas particulier des intolérances individuelles aux facteurs chimiques à structure précisément définie, des substances synthétiques pour la plupart.

Nous n'avons envisagé que les faits où la sensibilisation se manifeste d'une façon très différente de l'effet toxique que la substance causale pourrait avoir à certaine dose chez certains individus. Dans les cas que

nous avons étudiés, il existe une symptomatologie aspécifique se caractérisant par des symptômes relevant du syndrome réactionnel.

Nous avons souligné le fait que le réactogène laissait souvent sa signature en manifestant une électivité de groupe.

Parmi les corps minéraux ou les combinaisons organominérales, on a vu des faits de sensibilisation à l'iode, aux vapeurs d'anhydride sulfureux et surtout aux composés organiques de l'arsenic qui sont aujourd'hui très bien connus. Parmi les métaux, le nickel et le chrome semblent provoquer une hypersensibilité acquise nette et donnent souvent lieu à des maladies professionnelles.

Les dérivés azoïques, employés dans l'industrie chimique et récemment introduits dans la thérapeutique, sont au plus haut point sensibilisants, ainsi que certaines observations cliniques et expérimentales le montrent

Nombreux composés organiques médicamenteux (alcaloïdes, dérivés de l'acide salicylique, aldéhyde formique, barbituriques) ont pu donner lieu à des accidents de sensibilisation.

Du point de vue pratique nous avons retenu deux points importants. Les observations de plus en plus nombreuses fournies par les dermites professionnelles nous ont permis au moyen de tests épidermiques (le réactogène étant de nature chimique précisément définie) d'individualiser trois grandes classes d'intolérance.

1. Idiosyncrasie. — Test épidermique, Cuti : positifs.

Intradermo, Prausnitz-Kustner : négatifs.

Pas de désensibilisation possible.

2. Sensibilisation acquise. — Test épidermique, Cuti, Prausnitz-Kustner : positifs.

La désensibilisation est possible.

3. Intolérance diathésique dans laquelle on ne trouve pas de réactogène.

Nous avons insisté sur l'intérêt médico-légal du problème, la législation actuelle permettant d'indemniser certaines dermatoses professionnelles.

Vu : Le Doyen.
TIFFENEAU.

Vu : Le Président de Thèse,
Professeur BEZANÇON.

Vu : Le Recteur de l'Académie de Paris,
ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

- ARTHUS. — L'anaphylaxie, Paris, 1924.
- BERGMANN. — Schweiz, Med. Woch, 1934, n° 43, p. 987.
- BINET. — Cours magistral de physiologie, 1933.
- DOERR. — Idiosyncrasia, Berlin, 1922.
- FREI. — Klin, Woch, 1928, t. 7, p. 1.026.
- KAEMMERER. — Allergische Dia these und allergische Erkrankungen, Punich, 1926.
- KYRIE. — Arch. f. Dermatol, t. 113, p. 541.
- LANDSTEINER ET JACOBS. — Journ. exper. Méd., 1935, t. 61, p. 633.
- MAILLARD ET THOMAZI. — Presse Méd., 10 juin 1931.
- MAYER. — Arch. Dermat. u. Syph., 1931, t. 163, p. 223.
- NITTI ET BOVET. — Revue d'Immunol., 1936, t. 2, p. 460.
- SEZARY ET FRIEDMANN. — Bull. Soc. Méd. Hop., 1936, T. 52, p. 636.
- SEZARY ET HOROWITZ. — Ibid., p. 767.
- STEINER-WOURLISCH, — Klin, Woch, U., février 1930.
- STORM VAN LEEUWEN. — Allergye, New-York, 1933.
- TZANCK. — Presse Méd., 6 novembre 1935.
Art et Méd., février 1936.
Sté dermatologie et syphiligraphie, 14 fév. 1935.
- TZANCK ET SIDI. — Ibid, 1933.
- TZANCK - SIDI ET DELHAYE. — Monde médical, 15 octobre 1937.
- WALTHARD - SCHWEIZ. — Me. Woch, 1936, T. 7, p. 603.

